

Vroegmonitoring van trastuzumab +/- pertuzumab therapie met 18F-choline PET/CT in patiënten met op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom.

Gepubliceerd: 31-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

In deze pilotstudie wordt onderzocht of de uptake van [18F]-choline al na 2 tot 3 weken afneemt onder invloed van behandeling met trastuzumab, docetaxel en facultatief ook in combinatie met pertuzumab in morfologisch (na 12 weken op CT)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39351

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Trastuzumab +/- pertuzumab PET/CT pilotstudie.

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom, uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Catharina-ziekenhuis

Overige ondersteuning: Deelnemende ziekenhuizen (overhead)., VU Cyclotron BV te

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 18F-choline PET/CT, Mammacarcinoom, Therapiemonitoring, Trastuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Metten van veranderingen in [18F]-choline uptake in targetlaesies onder invloed van 2 tot 3 weken behandeling met trastuzumab, docetaxel en facultatief ook in combinatie met pertuzumab en deze relateren aan de morfologische respons op CT na 12 weken behandelen.

Primaire eindpunten:

Per categorie morfologische respons op CT na 12 weken behandelen (RECIST 1.1 criteria voor CR, PR, SD en PD) zal voor de corresponderende veranderingen in [18F]-choline uptake na 2 tot 3 weken behandelen een gemiddelde binnen 95% betrouwbaarheidsinterval worden uitgerekend (4 groepen). De categorieën CR en PR, respectievelijk SD en PD zullen worden samen genomen als responders en non-responders en voor beide groepen zal eveneens een gemiddelde binnen 95% betrouwbaarheidsinterval worden berekend. Bovendien zal worden onderzocht of er een significant verschil bestaat tussen beide groepen.

Secundaire uitkomstmaten

Onderzoeken of er een voorspellende cutoff kan worden bepaald voor de daling van [18F]-choline uptake onder invloed van 2 tot 3 weken behandelen om zo responders van non-responders te onderscheiden.

Secundair eindpunt:

Bepaling van voorspellende cutoff voor daling van [18F]-choline uptake onder invloed van 2 tot 3 weken behandelen voor onderscheid responders vs. non-responders.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trastuzumab (Herceptin) aldanniet in combinatie met pertuzumab (Perjeta) wordt adjuvant gebruikt samen met docetaxel (Taxotère) bij de behandeling van HER2/neu receptorpositief op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom (M+). Therapiemonitoring vindt op dit moment plaats met behulp van conventionele morfologische technieken: CT. In de regel wordt na 12 weken behandeling een eerste CT onderzoek afgesproken en vergeleken met het uitgangsonderzoek. Dan wordt vastgesteld of de afmetingen van de targetlaesies zijn afgenomen onder invloed van de ingestelde therapie (morfologische RECIST criteria). Indien hiervan geen sprake is, dient de ingestelde therapie te worden heroverwogen. Ondertussen is de patiënt wel 12 weken behandeld met een ineffectieve therapie, die bijwerkingen heeft. Zo hebben trastuzumab en pertuzumab cardiotoxiciteit als belangrijkste mogelijke bijwerking. Mede in het licht van deze mogelijk ernstige bijwerkingen is het wenselijk in een eerder stadium dan pas na 3 maanden vast te stellen of de ingestelde therapie wel effectief is. Bij deze zogenaamde vroege monitoring van de ingestelde therapie komen nucleair geneeskundige technieken om de hoek kijken, die in tegenstelling tot CT niet morfologisch maar functioneel van aard zijn. PET/CT is een hibride techniek die het beste van beide werelden (morfologisch en functioneel) in zich verenigt. Met behulp van PET/CT is het waarschijnlijk mogelijk reeds na 2 of 3 weken vast te stellen of een ingestelde therapie aanslaat.

[11C]-choline is een radiotracer van het choline fosfolipide metabolisme in celmembranen. Choline is een essentieel aminozuur dat nodig is voor de synthese van fosfolipiden in de celmembraan. Choline metabolisme heeft anabole en katabole pathways. Normaal zijn deze pathways in balans, echter in snel delende tumorcellen is de anabole pathway dominant, wat als basis dient voor beeldvorming met [11C]-choline PET/CT. In HER2/neu receptor positief mammacarcinoom is er goede uptake van [11C]-choline, die lijkt af te nemen onder invloed van behandeling met trastuzumab in klinisch responderende patiënten. Hiermee lijkt [11C]-choline een ideale radiotracer voor vroege monitoring van metabole tumorrespons op ingestelde therapie m.b.v. trastuzumab en pertuzumab.

Gebruik van het zeer kort (20 minuten) levende label [11C] vraagt echter wel om PET/CT faciliteiten vlakbij de cyclotron waar de tracer wordt geproduceerd. Het label [18F] heeft dit nadeel niet omdat het een langere halfwaardetijd heeft (ca. 2 uur), hetgeen transport naar een locatie op enige afstand van de productieplaats mogelijk maakt. [18F]-choline is een commercieel verkrijgbare radiotracer, die thans routinematig wordt gebruikt bij stadiëring en restadiëring van prostaatcarcinoom. Toepassing bij patiënten met mammacarcinoom is tot op heden beperkt beschreven, maar lijkt goed mogelijk omdat de biodistributie van [18F]-choline en [11C]-choline vrijwel identiek is.

Gezien de beperkte ervaring met [18F]-choline PET/CT bij patiënten met mammacarcinoom is het de bedoeling om eerst in een pilotstudie bij een beperkt aantal patiënten te onderzoeken of ook de uptake van [18F]-choline al na 2 tot 3 weken afneemt onder invloed van behandeling met trastuzumab, docetaxel en facultatief ook in combinatie met pertuzumab in morfologisch (na 12 weken op CT) responderende patiënten en of zo in een vroeg stadium responders van non-responders kunnen worden onderscheiden. Vervolgens kan met behulp van de resultaten van de pilotstudie een definitieve studie worden opgezet met voldoende aantallen patiënten om een goede voorspellende cutoff waarde te kunnen vaststellen voor de benodigde afname van de [18F]-choline uptake om te kunnen spreken van een goede respons.

Doel van het onderzoek

In deze pilotstudie wordt onderzocht of de uptake van [18F]-choline al na 2 tot 3 weken afneemt onder invloed van behandeling met trastuzumab, docetaxel en facultatief ook in combinatie met pertuzumab in morfologisch (na 12 weken op CT) responderende patiënten en of zo in een vroeg stadium responders van non-responders kunnen worden onderscheiden.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve pilotstudie die kan worden ingepast in het gebruikelijke diagnostische en therapeutische traject van patiënten met op afstand gemetastaseerd HER2/neu receptorpositief mammacarcinoom. Patiënten zullen een uitgangs-[18F]-choline PET/CT studie ondergaan (PET/CT No. 1), die na 2 tot 3 weken behandeling met trastuzumab, docetaxel en facultatief ook pertuzumab herhaald zal worden in het kader van vroege therapiemonitoring (PET/CT No. 2). De uitgangs-[18F]-choline PET/CT studie kan worden gecombineerd met de diagnostische uitgangs CT bij a priori zeer sterke verdenking op afstandsmetastasen. Patiënten zullen uiteraard vooralsnog volgens bestaande criteria worden geëvalueerd en behandeld.

Het is de bedoeling te komen tot een totaal van 20 evalueerbare patiënten, die het hele onderzoeksprotocol hebben doorlopen. Rekening houdend met tussentijdse uitval is de verwachting dat in totaal circa 45 PET/CT onderzoeken zullen worden uitgevoerd bij circa 23 patiënten.

Er kan een inschatting worden gemaakt van de te verwachten studieduur aan de hand van historische incidentiecijfers van op afstand gemetastaseerd HER2/neu receptorpositief mammacarcinoom in de deelnemende ziekenhuizen. In de Reinier de Graaf Groep te Delft, het Catharina ziekenhuis te Eindhoven en het NKI/AVL te Amsterdam zullen zowel patiënten worden geïnccludeerd als de PET/CT onderzoeken bij deze patiënten plaatsvinden. In het Bronovo ziekenhuis te Den Haag zullen alleen patiënten worden geïnccludeerd. De PET/CT onderzoeken zullen bij deze patiënten worden uitgevoerd in de Reinier de Graaf Groep te Delft. Aldus is de verwachting dat de 45 onderzoeken kunnen worden uitgevoerd in een tijdsbestek van twee jaar. Planning is de studie opnieuw te starten in november 2013.

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting voor de patiënten bestaat uit het ondergaan van twee additionele onderzoeken waarvoor patiënten uit het Bronovo ziekenhuis naar Delft moeten reizen en waarbij een intraveneuze toegangsweg moet worden aangelegd. Voor de patiënten uit de andere ziekenhuizen geldt dat de additionele onderzoeken in het eigen ziekenhuis kunnen plaatsvinden. Bij sterke a priori verdenking op afstandsmetastasen kan het eerste onderzoek worden gecombineerd met routine diagnostisch CT onderzoek, waarvoor toch al een intraveneuze toegangsweg moet worden aangelegd.

Het radiofarmacon [18F]-choline, dat zal worden gebruikt voor de beide PET/CT studies, wordt toegediend in zeer lage speurdoseringen, waarvan geen nadelige bijwerkingen mogen worden verwacht.

Wel gaat PET/CT onderzoek gepaard met radioactieve straling. De in de literatuur gerapporteerde lichaamsstralenbelasting (effectieve dosis equivalent) van een [18F]-choline PET studie bedraagt ca. 10 mSv. In deze studie uit 2002 werd aanzienlijk minder gevoelige PET apparatuur gebruikt dan tegenwoordig. Met de huidige moderne apparatuur kan met ca. 40% van de in 2002 gebruikelijke doseringen worden volstaan. De lichaamsstralenbelasting komt dan op ca. 4 mSv per studie en 8 mSv voor een studie inclusief low dose CT (PET/CT). In geval van een uitgangsonderzoek en een tweede onderzoek in het kader van vroege therapiemonitoring komt de totale extra lichaamsstralenbelasting op 16 mSv. Ter vergelijking: de stralenbelasting van een diagnostische CT bedraagt afhankelijk van het gekozen protocol 8 tot 20 mSv per scan. De genoemde extra lichaamsstralenbelasting van 16 mSv leidt mogelijk tot een verhoging van het risico op het ontwikkelen van een tweede tumor bij de deelnemende patiënten. De te verwachten latentietijd van een dergelijk effect is echter veel langer dan de gemiddelde levensverwachting van patiënten met op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom.

Contactpersonen

Publiek

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623EJ
NL

Wetenschappelijk

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2
Eindhoven 5623EJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Her2/neu receptor positief mammacarcinoom met nieuwe afstandsmetastasen, die voor het eerst behandeld zal gaan worden met trastuzumab, docetaxel en facultatief ook in combinatie met pertuzumab
Tenminste 18 jaar oud en
Wilsbekwaam

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Jonger dan 18
Wilsonbekwaam
Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-04-2014

Aantal proefpersonen: 23

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-04-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL38411.098.12